

## ⑪ 公表特許公報 (A)

昭61-502821

⑫ 公表 昭和61年(1986)12月4日

⑬ Int.Cl. <sup>1</sup>	識別記号	序内整理番号	審査請求未請求	予備審査請求未請求	部門(区分)	3(2)
A 61 K 45/06 31/275 31/495 37/04	A B Y A B S A D D A B N	7252-4C 7330-4C 7252-4C 7138-4C※				
						(全 8 頁)

⑬ 発明の名称 薬物キットまたは薬物組成物

⑭ 特 願 昭60-503411  
⑮ ⑯ 出 願 昭60(1985)7月30日

⑰ 翻訳文提出日 昭61(1986)3月28日

⑱ 國際出願 PCT/SE85/00296

⑲ 國際公開番号 WO86/00812

⑳ 國際公開日 昭61(1986)2月13日

⑪ 優先権主張 ⑫ 1984年7月30日 ⑬ スウェーデン(SE) ⑭ 8403912-2

⑫ 発明者 アルフォルス, カール・エリー スウェーデン国エス - 75245ウプサラ, スクーグスミルスヴェイエ  
ク ン5⑫ 発明者 イエルディン, ベンクト スウェーデン国エス - 75246ウプサラ, ビヨルクハーグスヴェイエ  
ン27ベー⑫ 出願人 フーマシア・アクチエボラー スウェーデン国エス - 754 50 ウプサラ, ラブスガタン 7  
グ

⑫ 代理人 弁理士 高木 千嘉 外2名

⑫ 指定国 A T(広域特許), A U, B E(広域特許), C H(広域特許), D E(広域特許), D K, F I, F R(広域特許), G B  
(広域特許), I T(広域特許), J P, L U(広域特許), N L(広域特許), N O, S E(広域特許), U S

最終頁に続く

## 請求の範囲

1. a) 少くとも1種の血漿量増補剤:  
b) 少くとも1種の、低分子で生理学的に許容しうるヒドロキシル・ラジカル捕獲剤:  
c) 少くとも1種の生理学的に許容しうる水溶性マグネシウム塩:および  
d) 少くとも1種の、カルシウム遮断剤としての有機化合物  
を、それ自体で、または1または2以上の組合せで粗体に溶解した状態で含むことを特徴とする、虚血性細胞傷害の予防および治療に用いるための薬物キットまたは薬物組成物。
2. 血漿量増補剤が血漿アルブミンであるかまたは、デキストラン、デンプン導導体またはセラチン導導体に基づく、特許請求の範囲第1項記載の薬物キットまたは組成物。
3. ヒドロキシル・ラジカル捕獲剤が生理学的に許容しうる糖アルコール、モノサツカライト、オリゴサツカライト、メルカプト基含有アミノ酸、メチオニンおよびヒスチジンよりも群から1またはそれ以上の物質よりなる、特許請求の範囲第1項または第2項記載の薬物キットまたは組成物。
4. マグネシウム塩が硫酸マグネシウムまたは塩化マグネシウムである特許請求の範囲第1～3項のいずれかに記載の薬物キットまたは組成物。
5. カルシウム遮断剤がリドフラジンである特許請求の範囲第1～4項のいずれかに記載の薬物キットまたは組成物。
6. 利尿剤および/または抗浮腫物質をも含有する特許請求の範囲第1～5項のいずれかに記載の薬物キットまたは組成物。
7. 利尿剤がマンニトールおよび/またはソルビトールである特許請求の範囲第6項記載の薬物キットまたは組成物。
8. 抗浮腫物質がマンニトールである特許請求の範囲第6項記載の薬物キットまたは組成物。
9. キサンテン・オキシダーゼ阻害剤および/またはスーパーオキサイド・ラジカル捕獲剤および/または過酸化水素失活剤および/または鉄結合物質をも含む特許請求の範囲第1～8項のいずれかに記載の薬物キットまたは組成物。
10. 生理学的に許容しうる緩衝系をも含む特許請求の範囲第1～9項のいずれかに記載の薬物キットまたは組成物。
11. a) 少くとも1種の血漿量増補剤:  
b) 少くとも1種の、低分子で生理学的に許容しうるヒドロキシル・ラジカル捕獲剤:  
c) 少くとも1種の、生理学的に許容しうる水溶性マグネシウム塩:および  
d) 少くとも1種の、カルシウム遮断剤としての有

## 無機化合物

を、それ自体で、または1または2以上の組合せで粗体に溶解することを特徴とする、虚血性細胞傷害の予防および治療に用いるための薬物キットまたは薬物組成物の製造方法。

## 薬物キットまたは薬物組成物

本発明は虚血性細胞傷害の予防および治療に用いるための薬物キットまたは薬物組成物に関する。

血液の循環が衰弱して虚血が末梢体内臓器、特に脳内で起きると、多くの病理生理学的な変化が起こる。現在の臨床実務では、はつきりとした病理生理学的変化、例えば血流量の変化、傷害のある心機能、中枢性性症などを治療できるにすぎない。このような場合に、各変化は個別的に治療されており、また一般的に、臓器の人工蘇生のための今日の手法は主として血流循環の確立を指向しているといふことができる。

本発明は、不治の組織傷害は、体内臓器に対する血流循環を再確立する際に作られる望ましくない条件の結果として生じうるという考え方に基づいている。

この考え方によれば、細胞内へのおよび細胞からのカルシウムの輸送が極めて重要である。細胞内へのおよび細胞からのカルシウム輸送は通常、細胞外部のカルシウム濃度をその細胞内のカルシウム濃度よりも1000倍高く保ちながら行われる。虚血の結果エネルギーが欠乏すると、カルシウム勾配を維持することはできず、その結果カルシウムは細胞内に導入していくことになる。カルシウムは細胞中でミトコンドリアにより取り込まれ、

その結果エネルギー発生がひどく乱される。血液が再び流れ始めると、カルシウムは一段と大量に細胞内に入る一方、細胞からのカルシウム輸送は、細胞内のエネルギー蓄積がその高カルシウム含有量により阻害されるため損われる。このためミトコンドリアに対する負荷が著しく高まり、それが不治の細胞傷害および細胞死を招き得る。

この考え方のもう一つの観点によれば、虚血期の間に、分解生成物例えばヒポキサンチンの集合が起こり、それらは、循環の再確立に関連して酵素が補給されると、恐らくO<sub>2</sub>-ラジカルを介してフリー・ヒドロキシル・ラジカルを二次生産物として生成する過程である他の酵素例えばキサンチン・オキシダーゼにより変化を受ける。組織をヒドロキシル・ラジカルから防御する酵素系はこの場合、ラジカルが形成される速度でラジカルを処理することができず、そのため例えれば血管の損傷を招くことがある。

不治の組織傷害に関するこれらの考え方に基づいて、今般、より良好な結果を与える、そして虚血性細胞傷害の危険のある人を簡素化された方法で治療することを可能にする薬物キットまたは薬物組成物が提供される。

本発明による薬物キットまたは薬物組成物の特徴は、それが、

a) 少くとも1種の血漿量増補剤 (plasma volume expander) ;

b) 少くとも1種の低分子で生理学的に許容しうるヒドロキシル・ラジカル捕獲剤 (スカベンジャー) ;  
c) 少くとも1種の生理学的に許容しうる水溶性マグネシウム塩；および  
d) 少くとも1種の、カルシウム遮断有機化合物をそれ自体で、または1またはそれ以上の組合せで粗体に溶解してなる点である。

以下本発明を、單一ユニット投与用薬物キットに言及しつつ説明するが、本発明は考え得る様々な原液にも開拓するものである。

使用される血漿量増補剤は、血漿容量の増補において自体知られている生理学的に許容しうる高分子物質であつてよい。これらの物質は、10,000ダルトンより大きく、例えば15,000ダルトンより大きく、そして好ましくは30,000ダルトンより大きく、そして400,000ダルトンより小さく、そして好ましくは300,000ダルトンより小さい平均分子量M<sub>w</sub> (重量平均値) を有している。選択される平均分子量M<sub>w</sub> が使用高分子物質に依存することはこの技術分野においてよく知られていることである。かかる血漿増補剤としては例えば血漿アルブミン、およびデキストラン、デシブン誘導体またはゼラチン誘導体に基づく物質が挙げられる。デキストラン製品は通常30,000～80,000ダルトンの範囲の平均分子量M<sub>w</sub> を有する。この目的にかなうデシブン誘導体としては例えば40,000～400,000ダルトンの範囲、例えば200,000

ダルトン台の平均分子量  $M_w$  を有するヒドロキシエチルデシソブンが挙げられる。様々な平均分子量  $M_w$  を有する多くの様々なゼラチン誘導体もこの目的に用いられる（いくつつかの血漿量増強剤の総括は、例えば U. F. Gruber 著の「Blood Replacement」という本（Springer Verlag 社発行、ベルリン・ハイデルベルク・ニューヨーク、1969年）にみられる）。これらの血漿量増強剤の中でも、デキストランに訴づくものが主として好ましい。

血漿量増強剤の、それが存在する溶液中の濃度は、所望により、キットに取り込まれた 1 またはそれ以上の倍液と混合された後、患者に注射される溶液の血漿量増強剤濃度が当該物質の使用上正常となるように選択される。本発明の血漿量増強剤溶液は通常、1~15 g/100 ml、<sup>14</sup> 例えば 2~12 g/100 ml、<sup>14</sup> 例えば 3~10 g/100 ml の濃度を有する。

本発明により用いることのできるヒドロキシル・ラジカル捕獲剤と共に要求されることは、それらが生理学的に許容できそして 10,000 ダルトン以下、好ましくは 1,000 ダルトン以下の分子量を有することである。10,000 ダルトンを超える分子量を有するヒドロキシル・ラジカル捕獲剤は歛して、効果が弱い。適切なヒドロキシル・ラジカル捕獲剤は生理学的な酸およびイオン強度で水溶性である。それは通常、芳香族または脂肪族チオール（-SH）、アルコール性およびフェノール性ヒドロキシル（-OH）および含窒素構造例えば第 1 アミン（-NH<sub>2</sub>）、

よう十分高いものとしておく。すなわち、本発明の薬物キットまたは薬物組成物は 1 g~150 g のヒドロキシル・ラジカル捕獲剤を含有し得る。メテオニンとヒスチジンの場合には、1~10 g の範囲が特に適用でき、糖アルコールの場合は、5~150 g の範囲が適用できる（治療 1 回あたりの計算）。

組成物中に存在するマグネシウム塩は、水溶性で生物学的に許容し得るマグネシウム塩群からの 1 塩またはそれ以上の塩よりなる。このように企図されるマグネシウム塩としては、例えば硫酸マグネシウムおよび塩化マグネシウムが挙げられる。塩化マグネシウムは特に好ましい。水溶性マグネシウム塩は本発明組成物中に 5~100 ミリモル Mg<sup>2+</sup> に相当する量で存在する（治療 1 回あたりの計算）。

カルシウム遮断剤として働く有機化合物は通常低分子量であり、2000 ダルトン以下の分子量を有する。それらは、カルシウムイオンの細胞内への移動を妨げる能力によって規定される。「Calcium Blockers」（S. R. Flaim ほか編； Urban and Schwarzenberg, ボルデモア・ミュンヘン、1983年）参照。当該化合物は極めて異なる構造をしていてよく、例えば、ニフェジピン（nifedipine）、ニモジピン（nimodipine）、ベラパミル（verapamil）、ジルチアゼム（diltiazem）、リドフラジン（lidoflazine）、フルナラジン（flunarazine）および類似の化合物を挙げることができる。本発明により用いられるカルシウム遮断

第 2 アミン（-NH-）およびイミン（=NH）から選択される官能構造を含んでいる。ヒドロキシル・ラジカル捕獲剤は、有利には、生理学的に許容し得る糖アルコール、モノサツカライド、オリゴサツカライド、メルカプト基含有アミノ酸およびメチオニンおよびヒスチジンよりも群から選択される。糖アルコール群の中では、マンニトールが主として選択される。何故ならば、それは同時に利尿剤および抗浮腫剤として作用することができる。この文脈で重要な他の糖アルコールはソルビトールおよびキシリトールである。生理学的に許容し得るモノサツカライドとしては例えばグルコースおよびフラクトースが挙げられ、またオリゴサツカライドとしては例えばマルトオリゴサツカライドおよびイソマルト-オリゴサツカライド（それらはそれぞれデンプンおよびデキストランの部分加水分解により得ることができる）、例えばマルトースが挙げられる。システインはメルカプト基を含有するアミノ酸の 1 例である。

使用されるヒドロキシル捕獲剤は、好ましくは、少くとも 1 種の糖アルコールと前述の少くとも 1 種のアミノ酸の組合せ、特に、マンニトールと L-メチオニンとの、あるいはマンニトール、L-メチオニンおよびヒスチジンの組合せである。

ヒドロキシル・ラジカル捕獲剤の濃度は、当該物質および投与したい量によって決定される。キットを用いる場合、その濃度は、常に、治療上有効な量を投与できる

割は水および／または脂肪に可溶であり得る。ベラパミル（5-[（3,4-ジメトキシフェニルエチル）メチルアミノ]-2-[（3,4-ジメトキシフェニルエチル）-2-イソプロピルバレノニトリル）は水溶性カルシウム遮断剤の 1 例であり。一方、脂溶性カルシウム遮断剤の 1 例はリドフラジン（4-[4,4-ビス-（4-フルオロフェニル）ブチル]-N-[2,6-ジメチルフェニル]-1-ビペラジンアセトアミド）である。本発明により脂溶性カルシウム遮断剤を用いるときは、それは、血漿量増強剤とは別にした成分としてキットに含めるのが有利である。本発明の一側面によれば、これによつて、薬物キットを用いるとき、リドフラジンを別個の注射として投与することが可能になる。本発明のこの態様においては、脂溶性カルシウム遮断剤を例えば次のものに溶解することができる：

1. その目的に対し生物学的に許容し得る量の、水とエタノールの混合物。カルシウム遮断剤がアミンの性質を有する場合は、溶解度を高めるためにその混合物を酸性化することができる。この点に関し、その混合物の酸性化を治療時に用いるべき残りのキット成分の由および経済性に適合させることが重要である。その混合物は、酢酸、塩酸あるいはその他の生物学的に許容し得る酸で酸性化することができると有利である。その混合物はグリセロールを含むこともできる。

2. 非経腸栄養目的に用いられる生物学的に許容し得る脂肪乳滴液（多くのかかる乳滴液が、特に、特許文献に

#### 特表昭61-502821(4)

記載されている：例えば米国特許第4,168,308号明細書参照）。

これに関連して使用できる製品はスエーデン、ストックホルムのApotekervercentralen Vitrum AB社から、Intralipid®の名称で市販されている。この製品は、100または200mg/mlの量の分別大豆油、12mg/mlの量の分別卵-崩壊質（安定化剤として）、および2.5mg/mlの量のグリセロールを含有し残りは蒸留水である。

1. 弗羅化炭化水素の生理学的に許容し得る乳濁液（それらは、それらの酸素ガスを溶解および輸送する能力の故に、非経腸的に投与される）。

キットに含まれるカルシウム遮断剤の量は物質毎に異なる。治療1回分として計算した場合、それは通常1～300mgの量で含まれる：リドラジンについての特定の値は10～200mgである。

活性キット成分を溶解できる組体またはビクルは、生理学的に許容でき、また水を含有する。それは、所望により、投与しようとするものの全体としての効果が生理学的に許容し得るような性状およびイオン強度に、生理学的に許容し得る緩衝物質で緩衝しておいてもよい。このことは、適当な緩衝系を選択する際に、キットに含まれるすべての成分または本発明組成物に注意が払われることを意味している。緩衝系としては例えばトロメタモール(trometamol)緩衝剤、カーボネート緩衝剤、ホスフェート緩衝剤、ヒステジン緩衝剤、アセテート緩衝剤

のによつて50mg～5g）、および／またはスーパー・オキサイド・ラジカル捕獲剤例えばスーパー・オキサイド・デイスクレーザー、および／または過酸化水素失活剤例えばカタラーゼ、および／または固体錠体中の鉄と結合する物質例えばデスフェリオキサミンまたはジェチレントリアミン-五酢酸またはエチレンジアミンジ(0-ヒドロキシフェニル酢酸)またはフィチン酸誘導体を含めることとも有利であり得る。

利尿剤、抗浮腫物質およびキサンチン・オキシダーゼ阻害剤についての前掲の量は各治療時に適用される。

薬物キットまたは薬物組成物中に含まれる活性成分は单一の溶液または複数の溶液として存在する。実際上の理由から、共通の溶液にそれらを入れることが指向されるとしても、それらを正確にどのように組み合わせるかは、特に、溶解度および安定性に基づいて決定される。例えば、1つの有利な態様によれば、血漿量増補剤、ヒドロキシル・ラジカル捕獲剤、マグネシウム塩およびカルシウム遮断剤は、可溶化状態で相互に、そしてまた投与される溶液の希望の性状と両立できるように選択される。残りの活性成分例えば抗浮腫物質、利尿剤、キサンチン・オキシダーゼ阻害剤、スーパー・オキサイド・ラジカル捕獲剤、過酸化水素失活剤および鉄結合物質にも同様な考えがあつてはまる。

これまでに行われた研究によれば、極めて好ましい態様は、血漿量増補剤、ヒドロキシル・ラジカル捕獲剤お

およびそれらの組合せが挙げられる。本発明によれば、緩衝系は、血漿量増補剤、ヒドロキシル・ラジカル捕獲剤、マグネシウム塩を含む溶液とは別の溶液として含めてもよい。別体の緩衝系は酸性症のあるときに使用される。それは、当該患者の血液を7.0～8.0のpH値、好ましくは7.4の生理学的pH値に戻すことができる。その緩衝能は25～300ミリモル、好ましくは50～200ミリモルの領域で存在する。実際には、このことは別体の緩衝系は7.0～7.0、好ましくは、7.4～9.2の範囲のpH値を有することを意味している。

本発明による薬物キットまたは組成物は好ましくは利尿剤、特に浸透圧利尿剤、および／または抗浮腫物質をも含んでいる。マニトールは、ヒドロキシル・ラジカル捕獲剤である上に利尿剤および抗浮腫物質の両方の機能をも満たすことができる。マニトールは、本発明との關係において好ましい物質である。マニトールに代えて、あるいはマニトールと共に、ソルビトールまたはグリセロールを利尿剤として用いることができる。利尿、抗浮腫物質の使用量は、使用物質に依存し、従つて広い範囲にわたって変えることができる。浸透圧利尿剤の場合、使用量は5～150gの範囲でよく、そうでなければ0.1～200mgである。抗浮腫物質の場合、相当する範囲は5～150gであつてよい。

本発明のキットまたは組成物中には、キサンチン・オキシダーゼ阻害剤例えばプロブリノール（選択されるも

よびマグネシウム塩を含む溶液(A)；緩衝系を含む溶液(B)および脂溶性カルシウム遮断剤を含む溶液または分散液を有する。この態様では、残りの活性成分は、溶液A、BまたはCのうちのひとつに入れられる。例えばキサンチン・オキシダーゼ阻害剤としてアロブリノールを選択する場合、それは、溶解度の理由から緩衝溶液Bに添加することができる。キットがかかる溶液を含まない場合には、別のキサンチン・オキシダーゼ阻害剤を選ぶ必要があり得る。

本発明の薬物キットに含まれる様々な溶液（また場合によつては、有機カルシウム遮断剤の分散液）は、それから適量の個々の溶液または分散液を各治療時毎に取る吸痰瓶貯液の形態をとつてもよい。しかしながら、好ましくはそのキットは目的にかなつた投与量で構成し各投与量に治療上有効量の当該物質を含ませる。この後者の場合には、前述の溶液(A)は100～1000ml（通常500ml）のユニットにパックすることができ、溶液(B)は10～100ml（好ましくは2.5～100ml）のユニットにパックすることができ、また溶液または分散液(C)は、5～50ml（好ましくは10～30ml）のユニットにパックすることができる。それらユニットはプラスチック小袋、ガラスまたはプラスチック瓶、アンプル、シリングなどに注入することができる。厳密な選択はケース毎に異なり、また特に実用上の考慮によつて決定される。例として、溶液Cは、アンプルまたは使い捨てシリングに入れるの

## 特表61-502821(5)

が有利であるということができる。

活性成分が存在する濃度は相互の割合が前述の量的関係となるように選択される。前述の好ましい選択においては、ヒドロキシル・ラジカル捕獲剤およびマグネシウム塩の濃度は、溶液 50 mlあたりの前述の量に相当している。同じことがカルシウム遮断剤にも、それをこれら 2 物質と同じ溶液に取り込む場合には、あてはまる。それが別個の溶液 (A) 中に存在する場合には、カルシウム遮断剤濃度は、既往溶離条件の故に前の場合よりも 10 ~ 100 倍高くなる可能性がある。

体重 70 kg の患者を基準に計算した場合、キット成分は通常、500 ~ 600 ml の純溶液量で患者に投与される。

カルシウム遮断剤が別個のユニット (B) として含まれる本発明の薬物キットを用いる場合は、このユニットをまず患者に注射する。この注射は比較的迅速に行えるのが望ましい。例えば心搏動停止を伴うような代謝性酸性症が進行する場合には、溶液 (A) を用いて患者の pH を精正する。溶液 (A) は使用する直前または使用するしばらく前に溶液 (A) と混合してもよい。それで、その混合物、または溶液 (A) および (B) の各々を、患者に (A) を注射した後できるだけ早く、患者に投与される。代謝性酸性症が存在しない場合には、溶液 (A) のみが投与される。

血漿量増強剤、ヒドロキシル・ラジカル捕獲剤、マグネシウム塩およびカルシウム遮断剤が、緩衝溶液 (A) とは別の共通溶液中に存在する本発明の薬物組成物を用いる

場合には、この共通溶液は別個に、または (A) と混合して注射される。代謝性酸性症の場合には、溶液 (A) のみが用いられる。

本発明の薬物キットは主に救急の人工蘇生術に用いられ、例えば心搏動停止の場合、あるいはその他の血液循環が衰弱しそして脳が虚血状態に陥りやすい状態の場合に用いられる。この薬物キットはまた、中枢神経系の機械的な障害、脳出血、卒中発作、頸椎膜下出血、あるいは血管を 1 時間に閉じる必要のある頭蓋内血管外科手術の場合に用いることもできる。この薬物キットはまた、その他の生体臓器例えば心臓、腎臓、腸および骨格筋などに対して、ショック、傷害、感染および心発作に開示して、そしてまた外科手術例えば心臓手術、血管再構成および臓器移植などにも用いることができる。

この薬物キットはまた、例えば心臓麻痺や臓器移植などにおける生体臓器用の灌流溶液および保存溶液として用いることができる。

本発明はまた請求の範囲第 11 項に記載の特徴により特許付与される、薬物キットまたは薬物組成物の製造方法にも関する。

本発明はまた、前述の諸状態の治療方法にも関する。かかる治療において、キットの成分は前述の方法のうちの任意の方法で投与される。

以下本発明を、多くの実施例に言及しつつ説明する。

### 実施例 1

#### 薬物キットの製造

##### 溶液 A

15 g の約 60000 の平均分子量 ( $M_w$ ) を有するデキストラン、4.0 g の  $MgCl_2$  (無水)、25 g のマンニトール、5 g の L-メチオニンおよび 5 g の L-ヒスチジンを 50 ml の蒸留水に溶解した。得られた溶液を滅菌エバポレーターにより減圧し、そしてこれを 500 ml の滅菌プラスチック袋に注ぎ、それを次いで無菌条件下にシールした。

##### 溶液 B

150 ミリモルの緩衝能を有する、9.2 の pH を有し 20 g のトロメタモールを含有する通常の市販の緩衝溶液 50 ml をこの溶液に用いた (Addex® THAM, Pharmacia Infusion AB 社、ウツラ、スエーデン)。

##### 溶液 C

8.0 mg のリドフラジンを、1.0 g のエタノール (99.5 %)、0.1 g の酒石酸および 1.5 g のグリセロールに溶解し、そして蒸留水で 10 ml まで希釈した。その溶液を滅菌エバポレーターにより減圧し、そして無菌条件下に 10 ml アンプルに注いだ。

次にそれらの溶液 A、B および C をユニットとして詰めした。

### 実施例 2

#### 薬理試験

正常血流の < 5 % の皮質血流、および正常血流の約 30 % の脳幹部血流を有する不完全脳虚血を与えるラットモ

デルで試験を行つた。これは、2 つの頭動脈を圧迫すると同時に血圧を出血により 50 mmHg に下げることにより行われる。その方法は、Nordström C.H. および Siesjö B.K. が Stroke 9, 327 ~ 335 (1978) に記載している。

体重 300 ~ 400 g で一夜絶食させたウイスター系ラットを試験に用いた。それらラットを 4 % Fluothane® (ICI - Pharma AB 社、ゴテンバーグ (Gothenborg)、スエーデン)、30 %  $O_2$  / 70 %  $N_2O$  で麻酔し、そして挿管してレスピレータに接続した。外頸静脈を穿出させた。Cetacurine (5 mg/kg) を注射そしてカテーテルを上大静脈に入れられた。それぞれ血圧測定および注入のために、尾動脈および尾静脈にもカテーテルを入れた。ECG - 電極を適用し、そして最後に、5 ml の 0.9 % NaCl を腹腔内投与そして 100 IU ヘパリンを静脈内投与した。Fluothane® を止めた後血中気体分、血液の pH および総蛋白含量を少くとも 30 分間測定した。7.35 ~ 7.40 の範囲の pH、4.67 ~ 5.50 kPa の  $pCO_2$ 、および 11.0 ~ 18.0 kPa の  $pO_2$ 、および 5.0 ~ 8.0 ミリモル/l の範囲の血糖含量が得られるよう努めた。これらの基準が得られないときは、その動物は除外した。

虚血症を作り出すのに次の手順をとつた：

トリメタフアシン - D - カンフアースルホネートの滅菌水中的溶液

(15 mg/ml, Arfonad®, Hoffmann - La Roche & Co AG 社、バーゼル、スイス) を、平均血圧が 80 mmHg となるまで

特表明61-502821(6)

静脈内投与し、その後、各動物の2つの頸動脈を遮断し、そして平均血圧が50mmHgに達するまでそれら動物から上大静脈内のそれぞれのカテーテルを通して、血液を排出させた。

この時間中、EEGを連続記録し、等電 EEGが得られる時に虚血期が開始されるものとした。10分間の虚血期経過後は、処理群に対しリドクサン注入を開始した。1mlの生理食塩溶液中1.0mgという全投与量のうち、半分は虚血中に投与し、そして残りは5分間の再循環後に投与した。対照群には、相当する容量の生理食塩溶液を投与した。虚血期の最後の2分間の間に、3.5%アルブミン、10%マニコール、2%L-メチオニン、0.22 mM塩化マグネシウムおよび0.5Mトリス(Tris)(%はw/vで与えられている)を含む水性溶液の注入を開始し、そして再循環中の2分間にわたり続けた。全部で2mlを注射した。注入期間中血圧を監視し、そして必要に応じ、その動物から出血させるかまたはその中に血液を注入することにより調節した。ラットはレスピレーターにつないだままとし、ラットが目覚め始めたら2分間100%酸素ガスを送気した後レスピレーターを外した。気管チューブおよび酸素マスクは、安定した呼吸が認められるまで所定位確のままとした。

各群10匹の供試動物中、対照群の致死率は60%であつた。本発明の薬物キットによる処理群の相当する数値は20%であつた。平均動脈血圧、血中ガスまたは血

糖に関する限りは、全く有意差は認められなかつた。血液のpHに関しては、虚血期後の血液の低下度は、本発明の薬物キットによる処理群の動物の方が、対照群の動物のそれよりも小さいことが観察された。このことは本発明の薬物キットの緩衝能によるものである。

手 続 案 正 命 (方式)

昭和61年 9月11日

特許庁長官 黒田 明 雄 殿

1.事件の表示

PCT/SE 85/00296

2.発明の名称

薬物キットまたは薬物組成物

3.補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 スウェーデン国エス-754 50 ウプサラ、ラブス  
ガタン7

名称 フアーマシア・アクチエボラーグ

4.代理 人

住所 東京都千代田区麹町3丁目2番地(相互第一ビル)  
電話 (261) 2022

氏名 (9113) 高木 千嘉  
(外2名)

5.補正命令の日付

昭和61年 8月28日 (昭61.9.2)

6.補正の対象

特許法第184条の5第1項の規定による書面の  
発明の名称の欄および明細書の翻訳文

7.補正の内容

別紙のとおり下記の書面を提出します。

1) 発明の名称を正確に記載した特許法第184条の5  
第1項の規定による書面

2) タイプ印字により添書した明細書第1頁の翻訳文

以 上



特表昭61-502821(7)

International Application No. PCT/SE89/00296

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER & SEARCH CLASSIFICATION (IPC 68, CPC 88, USPC 88)		International Application No. PCT/SEB95/00296	
According to International Patent Classification (IPC) 68 with National Correspondence and CPC			
A 61 K 45/06, 31/00, 33/06, 37/02 // A 01 H 1/02			
<b>B. PUBLISHERS</b>			
Corporation System		National Documentation System	
IPC 2, 3, G A G1K 31/00, /495, /115, 33/06, /14, 37/02, 45/06; A 01 H 1/02		Classification System	
IPC 1 A 61 K 27/10 .....			
Supplementary Information under the Patent Cooperation Treaty as to the kind that National Correspondence and the kind that National Search is Related to the Public Searcher's			
<b>SE, HO, DK, FI classes as above</b>			
NL DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT*			
Category #	Check if Original** and where/what a copy or translation of the referred document is	Remarks in Code No. *	
Y,X	CII, AS, 0 624 579 (BEHRINGERWERKE AG) 14 August 1981, see especially the examples 6 NL, 7607737 FR, 2317943 DE, 2532183 BE, 844206 LU, 7531437 US, 4601437 GB, 2356199 JP, 52026405 SE, 76U81E3	1-11	
Y,X	EP, AL, 0 012 272 (DR FRANZ KÖHLER CHEMIE KG) 23 June 1980, see inter alia the claim and page 4, lines 25-26 6 AT, 502 CH, 679270	1-11	
Y,X	EP, AL, 0 054 635 (DR FRANZ KÖHLER CHEMIE KG) 30 June 1982, see inter alia .....	1-11	
* Special character of each document: ** ** A copy or drawing of the original of the document is included or enclosed in the International Search Report or the International Preliminary Examination Report. ** A copy or drawing of the original of the document is included or enclosed in the International Search Report or the International Preliminary Examination Report. ** A copy or drawing of the original of the document is included or enclosed in the International Search Report or the International Preliminary Examination Report. ** A copy or drawing of the original of the document is included or enclosed in the International Search Report or the International Preliminary Examination Report. ** A copy or drawing of the original of the document is included or enclosed in the International Search Report or the International Preliminary Examination Report.		** A copy or drawing of the original of the document is included or enclosed in the International Search Report or the International Preliminary Examination Report. ** A copy or drawing of the original of the document is included or enclosed in the International Search Report or the International Preliminary Examination Report. ** A copy or drawing of the original of the document is included or enclosed in the International Search Report or the International Preliminary Examination Report. ** A copy or drawing of the original of the document is included or enclosed in the International Search Report or the International Preliminary Examination Report. ** A copy or drawing of the original of the document is included or enclosed in the International Search Report or the International Preliminary Examination Report.	
<b>IV. CERTIFICATION</b>			
Date with Actual Completion of the International Search		Date of filing of the International Search Report	
1985-10-07		1985-10-11	
International Searching Authority		Signature of a responsible official	
Swedish Patent Office		Mats Wihlborg (Mats Wihlborg)	

FURTHER INFORMATION OBTAINED FROM THE SECOND SHEET	
II	<p><u>Fields searched (contd.)</u></p> <p>US CI <u>120,130, 180, 250</u></p>
<p><input checked="" type="checkbox"/> <b>OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE</b></p> <p>The International Search Report has not been consulted in respect of certain claims under Article 17(2)(c) for the following reasons:</p> <p><input type="checkbox"/> Claim numbers ..... because they relate to subject matter not referred to by the Authority, namely:</p>	
<p><input type="checkbox"/> Claim number ..... because they relate to a set of International applications that do not comply with the prescribed requirements in that or those sets of International Applications which can be copied and, therefore,</p>	
<p><input type="checkbox"/> Other reasons ..... because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third paragraphs of PCT Rule 14.4(b).</p>	
<p><input checked="" type="checkbox"/> <b>OPINION IN WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING</b></p> <p>This International Searching Authority found multiple inventions in the International application as follows:</p>	
<p><input type="checkbox"/> An inventor's additional search fees were fully paid by the applicant; this International search report covers all inventable issues of the International application.</p>	
<p><input type="checkbox"/> An inventor's additional search fees were partly paid by the applicant; this International search report covers only those issues of the inventor's additional application for which fees are not paid; searching is stopped.</p>	
<p><input type="checkbox"/> The inventor's additional search fees were not paid by the applicant. Consequently, this International search report is restricted to the inventor's first mentioned in the claims; it is covered by claim authority.</p>	
<p><input type="checkbox"/> No inventor's additional search fees could be recovered without offset (overcharging) an additional fee; the International Searching Authority did not overcharge any fee payable.</p>	
<p>Answers on Patent</p> <p><input type="checkbox"/> The International Search Report was more comprehensive than applicant's previous.</p> <p><input type="checkbox"/> No patent information was present in either source document.</p>	

ALL DOCUMENTS COMBINED TO BE RELEVANT (COMBINED FROM THE SECOND UNITS)		International Application No. PCT/SEB5/00296
Category	Category of Document, with reference, where appropriate, of the relevant passage	Reference to Claim No.
	the claims and page 7, line 14- page 8, line 9 5 US 3151554 CA, 1170594 AT, 11736	
Y,X	EP, Al. O 085 032 (PHARMACTA AKTIENBOEKG) 3 August 1983, see especially page 3, lines 1-5, 23-29, and page 4, lines 13-22 6 WO 83/02326 SE, 820252 AU, 11058/83 EP, D098852	1-11
A,Y	US, A, 4 407 881 (SCIENCE UNION ET CIE) October 1983, see especially column 1, lines 36-40 & DE, 390568 FR, 2064019 FR, 2490963 LU, 63654 DE, 3139005 AU, 7516971B1 CA, 1169773 CH, 550677	1-11
P	WO, A, 84/03623 (H. BLOCH) 27 September 1984, see espe- cially claims 9-11 and page 7, the second paragraph.	1-11
Y,X	E Schröder et al., "Pharmaceutische Chemie", published 1982, by Georg Thieme Verlag (Stuttgart), see pages 660-661	1-11
Y,A	Federation Proceedings, Vol. 40, No 14, issued December 1981 [Wash- ington], S F Flaim's "calcium mobilization and the pharmacolog- ical use of calcium entry blockers", see pages 2077-2081, especi- ally page 2077 (abstract) and page 2080, the second column ("Lidoflat- ine")	1-11
V,X	Chemical Abstracts, Vol. 92 (1980), abstract No 15670s, Surg. Forum 1979, 30, 435-7 (Eng.)	1-11

第1頁の続き

⑤Int.Cl. 1

	識別記号	序内整理番号
A 61 K 45/06		7252-4C
33/06		7252-4C
31/715		7330-4C
31/195		7330-4C
31/045		7138-4C
37/12		7252-4C
31/455)		